

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Benzokain biasa digunakan sebagai anestetik lokal. Benzokain dibuat sediaan topikal karena khasiat anestetik obat ini lemah, sehingga hanya digunakan pada anestesi permukaan untuk menghilangkan nyeri dan gatal-gatal. Selain itu benzokain merupakan anestetik lokal yang tidak memberikan iritasi pada kulit dan relatif tidak toksik.

Pelepasan obat dari bentuk sediaan krim dan salep dipengaruhi oleh tipe basis. Dalam penelitian ini benzokain dibuat dalam bentuk krim dengan tipe basis M/A dan A/M. Kelebihan krim dibandingkan salep adalah lebih mudah dioleskan. Krim tipe A/M merupakan bahan pembawa yang paling oklusif yang menyebabkan hidrasi yang berlebihan melalui penimbunan keringat pada antarmuka kulit dengan pembawa. Krim tipe M/A agak kurang oklusif dibandingkan dengan tipe A/M. Zat-zat di dalam pembawa yang mempunyai afinitas yang besar terhadap air pada keadaan tertentu dapat mendehidrasi stratum korneum dan mengurangi penetrasi. Dengan tipe basis tersebut diharapkan krim benzokain dapat melepaskan obatnya, sehingga dapat memberikan efek yang diinginkan.

Krim merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi yang digunakan pada kulit sakit/terluka untuk efek lokal.

Banyak dokter dan pasien lebih suka pada krim daripada salep karena mudah menyebar rata. Krim dari emulsi jenis minyak dalam air lebih mudah dibersihkan daripada kebanyakan salep. Pabrik farmasi sering memasarkan preparat topikalnya dalam bentuk dasar krim maupun salep, kedua-duanya untuk memuaskan kesukaan dari dokter dan pasien.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dody (1993) menunjukkan bahwa benzokain paling cepat dilepaskan dari basis yang larut dalam air kemudian secara berurutan salep dengan basis absorpsi dan basis hidrokarbon. Salah satu faktor yang mempengaruhi kecepatan pelepasan obat adalah tipe basis. Berdasarkan uraian tersebut maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan bahan obat yang sama tetapi dengan menggunakan basis emulsi (M/A dan A/M) untuk mengetahui kecepatan pelepasan obat. Selanjutnya diharapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan pengobatan topikal di Indonesia.

B. Perumusan Masalah

Rumusan permasalahan yang diajukan dalam penelitian ini adalah Bagaimana pengaruh basis tipe M/A dan A/M terhadap sifat fisik dan kecepatan pelepasan obat?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh basis krim tipe M/A dan A/M terhadap sifat fisik dan kecepatan pelepasan obat dari benzokain 2%.

D. Tinjauan Pustaka

1. Kulit

Kulit merupakan lapisan pelindung tubuh yang sempurna terhadap pengaruh luar, baik pengaruh fisik maupun pengaruh kimia. Kulit merupakan sawar fisiologik yang penting karena mampu menahan penembusan bahan gas, cair maupun padat baik yang berasal dari lingkungan luar tubuh maupun dari komponen organisme (Aliche, 1982).

a. Fungsi Kulit

Kulit merupakan organ tubuh yang penting yang membatasi lingkungan dalam tubuh dengan lingkungan luar. Menurut Mutchler (1991) kulit berfungsi sebagai:

- 1). Melindungi jaringan terhadap kerusakan kimia fisika, terutama kerusakan mekanik dan masuknya mikroorganisme.
- 2). Sebagai pengatur panas dengan melakukan konstriksi dan dilatasi pembuluh darah kulit serta pengeluaran keringat.
- 3). Ikut menunjang kerja ginjal dengan pengeluaran melalui keringat.
- 4). Mencegah terjadinya pengeringan berlebihan, akan tetapi penguapan air secukupnya tetap terjadi.
- 5). Bertindak sebagai alat pengindra dengan reseptor yang dimiliki yaitu reseptor tekan, suhu dan nyeri.

b. Anatomi Fisiologi Kulit

Kulit adalah organ yang paling esensial dan vital serta merupakan cermin kesehatan dan kehidupan. Berat kulit kira-kira 15% berat badan yang mempunyai sifat elastik, sensitif, sangat kompleks dan bervariasi pada iklim, umur, seks, ras, dan juga bergantung pada lokasi tubuh (Djuanda, dkk, 1993).

Kulit merupakan suatu organ besar yang berlapis-lapis, dimana pada orang dewasa beratnya kira-kira delapan pon, tidak termasuk lemak. Kulit menutupi permukaan lebih dari 20.000 cm² dan mempunyai bermacam-macam fungsi dan kegunaan. Kulit berfungsi sebagai pembatas terhadap serangan fisika dan kimia (Lachman dkk., 1994).

Menurut Djuanda dkk (1993), pembagian kulit secara garis besar tersusun atas tiga lapisan utama yaitu:

1. Lapisan epidermis atau kutikel
2. Lapisan dermis
3. Lapisan subkutis atau hypodermis

Tidak ada garis tegas yang memisahkan dermis dan subkutis ditandai dengan adanya jaringan ikat longgar dan adanya sel dan jaringan lemak.

1. Lapisan epidermis

Terdiri atas : stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basal.

Stratum korneum (lapisan tanduk) adalah lapisan kulit yang paling luar dan terdiri atas beberapa lapis sel-sel gepeng yang mati, tidak berinti, dan protoplasmanya menjadi keratin (zat tanduk).

Stratum lusidum terdapat langsung di bawah lapisan korneum, merupakan lapisan sel-sel gepeng tanpa inti dengan protoplasma yang berubah

menjadi protein yang disebut eleidin. Lapisan tersebut tampak lebih jelas di telapak tangan dan kaki.

Stratum granulosum (lapisan keratohialin) merupakan 2 atau 3 lapis sel-sel gepeng dengan sitoplasma berbutir kasar dan terdapat inti diantaranya. Mukosa biasanya tidak mempunyai lapisan ini. *Stratum granulosum* juga tampak jelas di telapak tangan dan kaki.

Stratum spinosum (*stratum Malphigi*) atau disebut pula *pickle cell layer* (lapisan akanta) terdiri atas beberapa lapis sel yang berbentuk polygonal yang besarnya berbeda-beda karena adanya proses mitosis. Protoplasmanya jernih karena banyak mengandung glikogen, dan inti terletak di tengah-tengah. Di antara sel-sel *spinosum* terdapat sel Langerhans. Sel-sel *Stratum spinosum* mengandung banyak glikogen.

Stratum basale terdiri atas sel-sel berbentuk kubus (kolumnar) yang tersusun vertikal pada perbatasan dermo-epidermal berbaris seperti pagar (*palisade*). Lapisan ini merupakan lapisan epidermis yang paling bawah.

2. Dermis

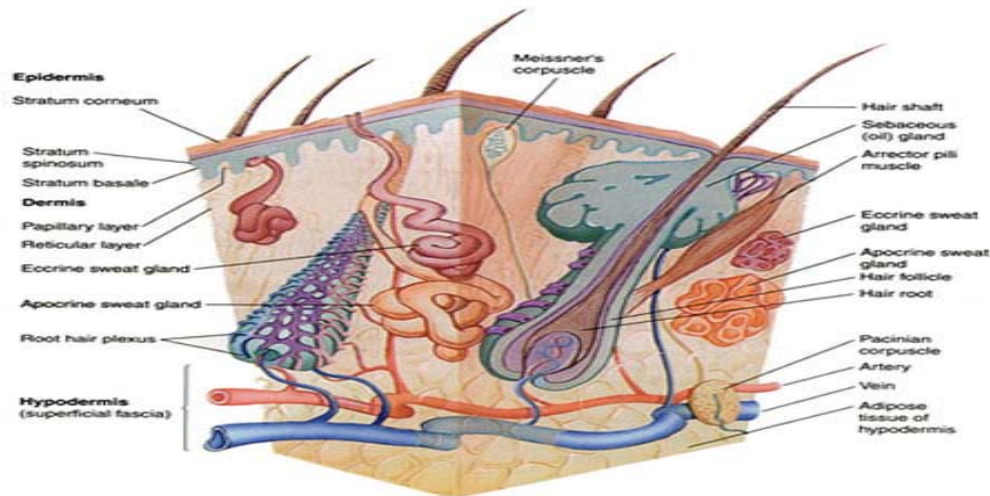
Dermis merupakan lapisan penyangga yang berserat dengan ketebalan 3-5 mm, peranan utamanya adalah sebagai pemberi nutrisi pada epidermis. Secara garis besar dermis dibagi menjadi 2 bagian yaitu :

- a. Pars papillare, yaitu bagian yang menonjol ke epidermis, berisi ujung serabut syaraf dan pembuluh darah.
- b. Pars retikulare, yaitu bagian di bawahnya yang menonjol ke arah subkutan, bagian ini terdiri atas serabut-serabut penunjang misalnya serabut kolagen, elastin, dan retikulin (Djuanda, 1993).

3. Lapisan subkutan

Jaringan subkutan merupakan lapisan yang langsung di bawah dermis. Batas antara jaringan subkutan dan dermis tidak tegas. Sel-sel yang terbanyak adalah liposit yang menghasilkan banyak lemak. Jaringan subkutan mengandung saraf pembuluh darah limfe, kantung rambut, dan di lapisan atas jaringan subkutan terdapat kelenjar keringat. Fungsi jaringan subkutan adalah penyekat panas, bantalan terhadap trauma, tempat penumpukan energi (Djuanda, 1993).

Dibawah ini adalah gambar penampang anatomi kulit:



Gambar 1. Penampang Anatomi Kulit (Anonim, 2007).

2. Absorpsi Perkutan

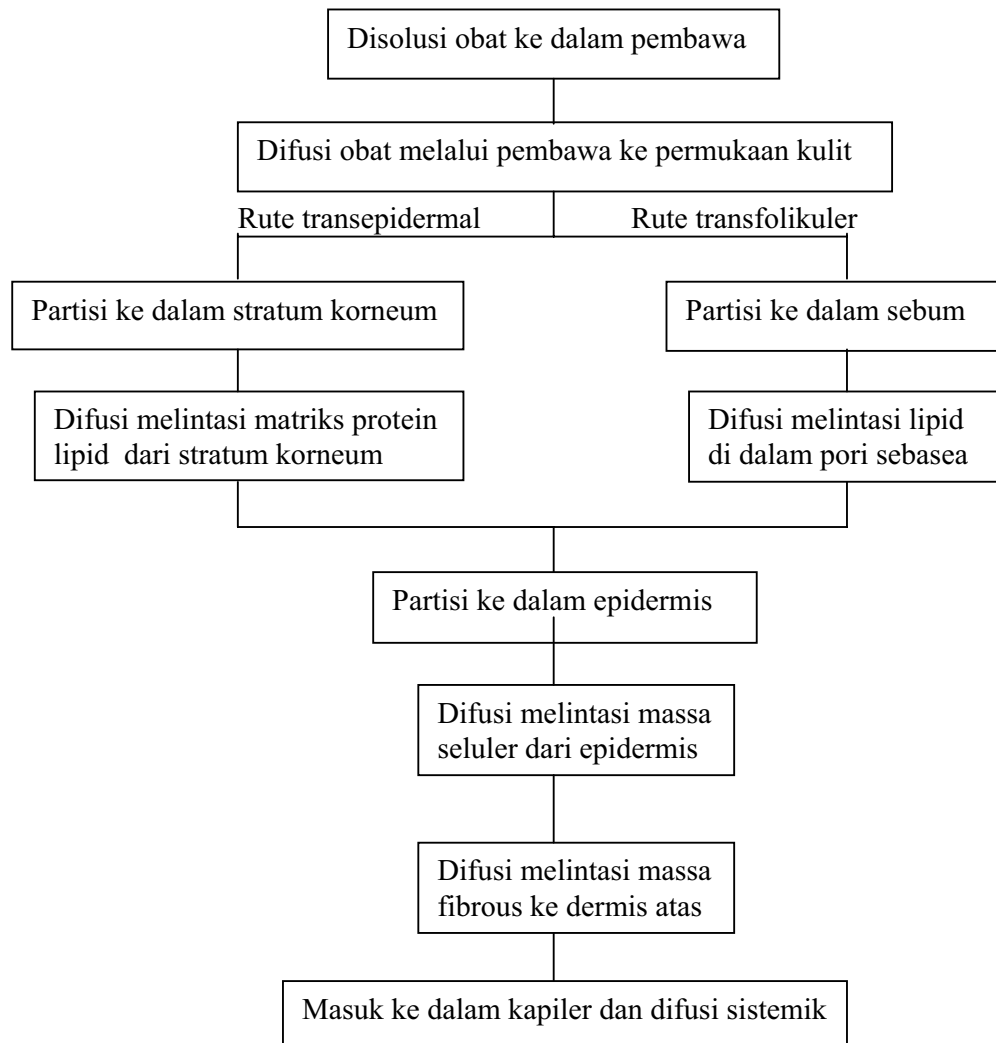
Absorpsi bahan dari luar kulit ke posisi di bawah kulit tercakup masuk ke dalam aliran darah, disebut sebagai absorpsi perkutan. Pada umumnya absorpsi perkutan dari bahan obat ada pada preparat dermatologi seperti cairan, gel, salep, krim atau pasta tidak hanya tergantung pada sifat kimia dan fisika dari obat saja,

tapi juga pada sifat apabila dimasukkan ke dalam pembawa farmasetika dan pada kondisi dari kulit. Cukup dikenal bahwa walaupun pembawa farmasetika tidak dapat lebih jauh menembus kulit, atau membawa bahan obat melalui kulit, terhadap kadar dan tingkat penembus kulit, pembawa tidak mempengaruhi laju dan derajat penetrasi zat obat, dan derajat serta laju penetrasi variasi dengan berbedanya obat dan berbedanya pembawa. Oleh karena itu untuk absorpsi perkutan dan efektivitas terapeutik, tiap kombinasi obat-pembawa harus diuji secara sendiri-sendiri (Ansel, 1989).

Menurut Aiache (1982), faktor-faktor yang berperan dalam absorpsi perkutan dari obat, antara lain:

- a. Keadaan dan umur kulit
- b. Aliran darah
- c. Kelembaban dan suhu
- d. Tempat pengolesan

Jumlah yang diserap untuk suatu molekul yang sama, akan berbeda tergantung pada anatomi tempat pengolesan. Perbedaan ketebalan terutama disebabkan ketebalan lapisan tanduk (*stratum corneum*) yang berbeda pada setiap bagian tubuh (Aiache, 1982).



Gambar 2. Skema Absorpsi Perkutan (Banker Dan Rhodes, 2002)

Mekanisme penetrasi obat melalui kulit dapat terjadi dengan 2 cara :

- 1). Rute transepidermal, yaitu difusi obat menembus stratum korneum.
- 2). Rute transfolikuler, yaitu difusi obat melewati pori kelenjar keringat dan sebum.

Penetrasi perkutan, yakni perjalanan melalui kulit meliputi :

a. Disolusi suatu obat dalam pembawanya

Disolusi didefinisikan sebagai proses dimana suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Secara sederhana, disolusi adalah proses dimana zat padat melarut. Secara prinsip dikendalikan oleh afinitas antara zat padat dan pelarut. Supaya partikel padat terdisolusi, molekul solut pertama-tama harus memisahkan diri dari permukaan padat, kemudian bergerak menjauhi permukaan memasuki pelarut. Tergantung pada kedua proses ini dan cara bagaimana proses transport berlangsung. Perilaku disolusi dapat digambarkan secara fisika (Shargel and Yu, 2005). Menurut Martin, dkk (1993) studi kecepatan disolusi intrinsik ini sudah diawali sejak tahun 1897 oleh Noyes dan Whitney yang kemudian diperoleh persamaan Noyes-Whitney sebagai berikut :

$$\frac{dc}{dt} = K.S(C_s - C) \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

$\frac{dc}{dt}$ = kecepatan disolusi obat
 K = tetapan kecepatan disolusi
 S = luas permukaan bahan obat yang terdisolusi
 C = kadar bahan obat yang terlarut dalam cairan medium
 C_s = kelarutan bahan obat

Laju disolusi diatur oleh laju difusi molekul-molekul zat terlarut melewati lapisan difusi ke dalam bahan dari larutan tersebut. Persamaan di

atas mengemukakan bahwa laju disolusi dari suatu obat bisa ditingkatkan dengan meningkatkan luas permukaan (mengurangi ukuran partikel) dari obat tersebut, dengan menaikkan kelarutan obat dalam lapisan difusi, dan dengan faktor-faktor yang diwujudkan dalam konstanta laju disolusi. Tetapan kecepatan disolusi termasuk intensitas pengadukan pelarut dan koefisien difusi dari obat yang melarut (Ansel, 1989).

Faktor-faktor yang mempengaruhi pelepasan obat dari basis pada dasarnya sama dengan faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi pada saluran cerna dengan laju difusi yang sangat tergantung pada sifat fisika-kimia obat (Lachman dkk, 1994)

1). Faktor fisika kimia

Faktor ini meliputi variabel yang telah digambarkan dalam persamaan Higuchi yaitu:

$$\frac{dQ}{dt} = \left(\frac{ADCs}{2t} \right)^{1/2} \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan : $\frac{dQ}{dt}$ = Obat yang dilepaskan dari basis
 A = Luas permukaan dalam unit per cm^2
 D = Koefisien difusi obat di dalam dasar salep
 Cs = Kelarutan dalam unit per cm^2
 t = waktu (Martin, 1993).

(a). Kelarutan dari bahan obat (afinitas obat) terhadap bahan pembawa.

Obat yang mempunyai afinitas kuat terhadap basis menunjukkan koefisien aktivitas yang rendah dengan kata lain aktivitas

termodinamik dari obat di dalam basis keadaannya rendah, akibatnya pelepasan obat di dalam basis menjadi lambat demikian pula sebaliknya (Zopf dan Blang, 1974).

Obat-obat terlarut yang terikat kuat oleh bahan pembawa seperti yang terjadi jika obat membentuk kompleks yang dapat larut dengan bahan pembawanya menghasilkan koefisien aktivitas yang rendah, dengan demikian laju pelepasan dari kombinasi obat-pembawa lebih lambat. Kemudian obat-obat yang terikat longgar oleh pembawanya (pembawa mempunyai afinitas yang rendah terhadap obat), menunjukkan koefisien aktivitasnya tinggi oleh karena itu laju pelepasan dari kombinasi obat pembawa lebih cepat (Lachman dkk, 1994).

(b). Waktu difusi

Waktu difusi berbanding lurus dengan jumlah obat yang dilepas oleh basis. Dengan demikian semakin lama waktu difusi akan semakin banyak pula obat yang dilepas oleh basis. Begitu juga sebaliknya (Zopf dan Blang, 1974).

(c). Jenis Basis

Setiap basis salep mempunyai sifat yang berbeda dengan jenis basis salep lainnya, misalnya mengenai pH, polaritas, viskositas, dan sebagainya. Dengan adanya perbedaan koefisien partisi suatu obat dalam suatu basis berbeda dengan koefisien obat tersebut dalam basis yang lain, sehingga kecepatan pelepasan obat dari basis yang berbeda akan berbeda pula.

Jenis basis yang mempunyai viskositas tinggi akan menyebabkan koefisien difusi suatu obat dalam basis menjadi rendah, sehingga pelepasan obat dari basis akan kecil (Lachman dkk, 1994).

2). Faktor biologis

Menurut Lachman dkk (1994), absorpsi obat dari basisnya tidak hanya tergantung pada komposisi dasar salep tetapi juga tergantung pada beberapa faktor biologis yaitu:

- (a). Kondisi kulit
- (b). Suhu kulit
- (c). Daerah kulit yang diobati
- (d). Ketebalan fase pembatas kulit
- (e). Perbedaan spesies dan kelembapan kulit
- (f). Keadaan hidrasi pada *stratum corneum*
- (g). Faktor lain

b. Difusi obat terlarut (solut) dari pembawa ke permukaan kulit

Difusi didefinisikan sebagai suatu proses perpindahan massa molekul suatu zat yang dibawa oleh gerakan molekuler secara acak dan berhubungan dengan adanya perbedaan konsentrasi aliran molekul melalui suatu batas, misalnya suatu membrane polimer merupakan suatu cara yang mudah untuk menyelidiki proses difusi. Perjalanan suatu zat melalui suatu zat batas bisa terjadi oleh suatu permeasi molekuler sederhana atau oleh gerakan melalui lubang atau pori. Difusi molekuler atau permeasi melalui media yang tidak berpori tergantung pada disolusi dari molekuler yang menembus dalam

keseluruhan membran. Sedang proses kedua menyangkut perjalanan suatu zat melalui suatu pori membran yang berisi pelarut dan dipengaruhi oleh ukuran relatif molekul yang menembusnya serta diameter dari pori tersebut (Martin dkk, 1993).

Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses trans-membran bagi umumnya obat. Tenaga pendorong untuk difusi pasif ini adalah perbedaan konsentrasi obat pada kedua sisi membran sel. Menurut difusi Fick, molekul obat berdifusi dari daerah dengan konsentrasi obat tinggi ke daerah dengan konsentrasi obat rendah.

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DAK}{h}(C_s - C) \dots\dots\dots(3)$$

Keterangan : $\frac{dQ}{dt}$: laju difusi
 D : koefisien difusi
 A : luas permukaan membran
 K : koefisien partisi
 h : tebal membran
 Cs-C : perbedaan antara konsentrasi obat dalam pembawa dan medium (Shargel and Yu, 2005).

Tetapan difusi suatu membran berkaitan dengan tahanan yang menunjukkan keadaan perpindahan. Tetapan difusi merupakan fungsi bobot molekul senyawa dan interaksi kimia dengan konstituen membran, juga tergantung pada kekentalan media dan suhu. Bila molekul zat aktif dianggap

bulat dan molekul disekitarnya berukuran sama, maka dengan menggunakan hukum Stoke-Einstein dapat ditentukan nilai tetapan difusi.

$$D = \frac{k'T}{6\pi.r\eta} \dots\dots\dots(4)$$

Keterangan : D = tetapan difusi
 k' = tetapan Boltzman
 T = suhu mutlak
 r = jari-jari molekul yang berdifusi
 η = kekentalan lingkungan (Aiache, 1982).

3.` Krim

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat, berupa emulsi mengandung air tidak kurang dari 60% dan dimaksudkan untuk pemakaian luar. Ada 2 tipe krim, krim tipe minyak dalam air dan tipe air dalam minyak (Anonim, 1979).

Krim adalah sediaan semi solid untuk eksternal (kulit). Krim mempunyai dua sistem atau tipe, yaitu tipe minyak dalam air (M/A) dan tipe air dalam minyak (A/M). Keduanya dibedakan oleh sifat fisika kimianya terutama dalam hal penyerapan bahan obat dan pelepasannya dari basis (Banker dan Rhodes, 2002).

Krim tipe M/A (vanishing cream) mudah dicuci dengan air, jika digunakan pada kulit, maka akan terjadi penguapan dan peningkatan konsentrasi dari suatu obat yang larut dalam air sehingga mendorong penyerapannya ke dalam jaringan kulit. Tetapi pada umumnya orang lebih menyukai tipe air dalam minyak (A/M), karena penyebarannya lebih baik, walaupun sedikit berminyak tetapi penguapan airnya dapat mengurangi rasa panas di kulit (Aulton, 2002).

Krim merupakan sediaan semi padat yang dibagi menjadi dua basis yaitu basis serap dan basis yang dapat dicuci dengan air. Basis serap dibentuk dengan penambahan zat-zat yang dapat dicampur dengan hidrokarbon dan zat yang memiliki gugus polar seperti sulfa, sulfonat, karboksil dan hidroksil. Basis serap ada 2 jenis yaitu anhidrat dan emulsi. Lanolin anhidrat dan petrolatum yang hidrofilik merupakan contoh pembawa anhidrat yang menyerap air untuk membentuk emulsi air dalam minyak, contoh emulsi ini adalah krim pendingin (cold cream). Emulsi jenis krim pendingin sering menggunakan kombinasi boraks, malam tawon sebagai pengemulsi, dengan minyak mineral atau minyak nabati sebagai fase kontinue. Suatu lapisan tipis minyak pelindung tepat berada di kulit sesuai dengan penguapan air, penguapan air yang lambat memberikan efek mendinginkan kulit (Lachman dkk, 1994).

Pembuatan krim perlu digunakan zat pengemulsi. Pemilihan zat pengemulsi harus disesuaikan dengan jenis dan sifat krim yang dikehendaki. Sebagai zat pengemulsi dapat digunakan emulgid, lemak bulu domba, cetaceum, stearil alkohol, setil alkohol, trietanolaminil stearat dan golongan sorbitan, polisorbat, polietilenglikol, sabun (Anonim, 1979).

Kestabilan krim akan rusak bila terganggu sistem pencampurannya terutama disebabkan perubahan suhu dan perubahan komposisi, disebabkan penambahan salah satu fase secara berlebihan atau pencampuran dua tipe

krim, jika zat pengemulsinya tidak tercampurkan satu sama lain. Pengenceran krim hanya dapat dilakukan jika diketahui pengencer yang cocok yang harus dilakukan dengan teknik aseptik (Anonim, 1979).

Hal yang paling penting untuk diperhatikan dalam pembuatan krim adalah seleksi terhadap basis yang cocok. Basis harus dapat campur secara fisika dan kimia dengan obat yang dikandungnya. Basis tidak boleh merusak atau menghambat aksi terapi dari obat dan dipilih agar dapat melepas obat pada daerah yang diobati. Basis yang digunakan harus membuat krim menjadi stabil selama masih digunakan untuk mengobati, stabil pada suhu kamar dan kelembapan udara serta tidak menyebabkan inkompatibilitas.

Krim ditinjau dari sifat fisiknya dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu:

- a. Emulsi minyak dalam air atau emulsi M/A, kulit mudah dibersihkan dengan air.
- b. Emulsi air dalam minyak atau emulsi A/M, kulit mudah dibersihkan dengan minyak (Joenoos, 1998).

4. Pengujian Krim

Pengujian krim meliputi uji fisik dan kecepatan pelepasan obat dari krim.

- a. Uji sifat fisik krim meliputi :

- 1). Daya menyebar

Untuk mengetahui kelunakan dari massa krim.

- 2). Daya proteksi

Untuk mengetahui kekuatan krim melindungi kulit dari pengaruh luar pada waktu pengobatan.

3). Daya melekat

Untuk mengetahui lamanya krim melekat pada kulit.

4). Viskositas

Viskositas adalah suatu pernyataan yang menyatakan tahanan dari suatu cairan untuk mengalir, makin tinggi viskositas, akan makin besar tahanannya. Bila viskositas gas meningkat dengan naiknya temperatur, maka viskositas krim justru menurun jika temperatur dinaikkan (Martin dkk, 1993).

Metode Untuk Mempelajari Pelepasan Obat Dari Basis

Menurut Barry (1983), untuk mempelajari absorpsi perkutan dapat dilakukan dengan:

1). Metode *in-vitro*

Metode *in-vitro* terdiri dari:

- (a). Metode pelepasan tanpa pembatas membran.
- (b). Metode difusi dengan kontrol membran, yang terdiri dari:
 - (1). Membran kulit tiruan
 - (2). Membran kulit alami
 - (3). Sel difusi
 - (4). Kondisi sel difusi tiruan secara *in-vitro*

2). Metode *in vivo*

- (a). Penelitian respon fisiologis dan farmakologi pada hewan uji
- (b). Sifat fisika kulit
- (c). Metode histology
- (d). Analisis pada cairan badan atau jaringan

(e). Kehilangan permukaan

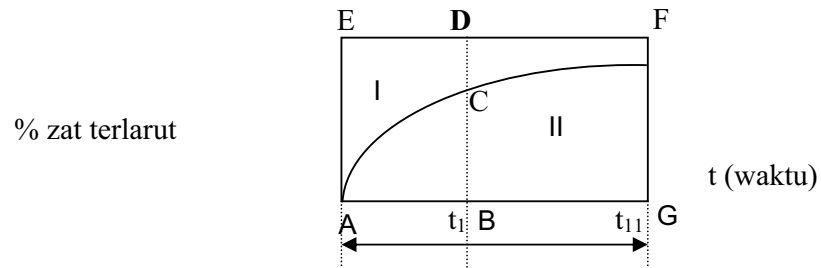
Dalam melakukan uji pelarutan perlu diperhatikan beberapa faktor yaitu:

- 1) Ukuran dan bentuk wadah yang mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan.
- 2) Jumlah pengadukan dan sifat pengadukan. Kenaikan pengadukan dari media pelarut akan menurunkan tebal *stagnant layer* mengakibatkan kelarutan obat akan lebih cepat (Shargel and Yu, 2005). Pengadukan terlalu lemah dapat menyebabkan resiko cuplikan dalam medium tidak homogen dan pengadukan terlalu kuat dapat menyebabkan turbulensi (Aiche, 1982).
- 3) Suhu media pelarutan, kenaikan suhu untuk meningkatkan energi kinetik molekul dan meningkatkan tetapan difusi.
- 4) Sifat media pelarut yang mencakup pH dan viskositas media.
- 5) Rancangan alat pelarutan (Shargel and Yu, 2005).

Untuk mengungkapkan hasil disolusi dapat dilakukan dengan salah satu atau beberapa cara seperti tersebut di bawah ini:

- a). Waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif terlarut dalam medium disolusi. Misalnya T_{20} artinya waktu yang diperlukan agar 20% zat terlarut dalam medium.
- b). Jumlah zat aktif yang terlarut dalam medium pada waktu tertentu, misalnya C_{20} artinya berapa jumlah obat terlarut dalam medium pada waktu 20 menit.

c). Metode Khan, metode ini dikenal dengan konsep *dissolution efficiency* (DE). Untuk lebih jelasnya dapat diterangkan dengan kurva dibawah ini (Khan, 1975) :



Gambar 3. Kurva hubungan waktu dengan % zat terlarut (Kurva Disolusi).

(Khan, 1975).

$$DE \text{ pada waktu } t_1 = \frac{\text{luas bidang ABC}}{\text{luas bidang ABDE}} \times 100\% \dots \dots \dots (4)$$

luas bidang ABDE

$$DE \text{ pada waktu } t_{11} = \frac{\text{luas bidang AFG}}{\text{luas bidang AGFE}} \times 100\% \dots \dots \dots (5)$$

luas bidang AGFE

Secara matematis dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$DE = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \times 100\% \dots \dots \dots (5)$$

Keterangan :

DE (%) = *Dissolution Efficiency* (%)

$\int_0^t y \cdot dt$ = luas bidang ABC atau luas daerah di bawah kurva disolusi dalam waktu tertentu

$y_{100} \cdot t$ = luas bidang ABCDE atau AGFE menggambarkan 100% zat aktif terlarut pada waktu yang sama.

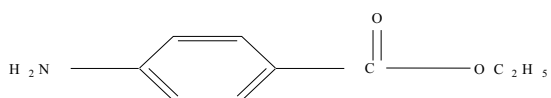
Menurut Khan *dissolution efficiency* didefinisikan sebagai perbandingan luas daerah di bawah kurva disolusi pada waktu tertentu dengan luas daerah persegi empat yang menunjukkan 100% zat aktif terlarut pada waktu yang sama

Dengan metode DE dapat digambarkan seluruh proses disolusi sampai pada waktu tertentu, jadi menggambarkan semua titik pada kurva disolusi. Disamping itu pengungkapan data metode DE identik dengan pengungkapan data percobaan secara *in vivo* (Khan, 1975).

5. Uraian Bahan Obat

Benzokain mempunyai nama lain etil p-amino benzoat, orthesin, parathesin, dan anaesthesin. Benzokain merupakan suatu anestetika lokal golongan ester asam benzoate. Benzokain mempunyai nama dagang yaitu Anaesthesin[®]. Benzokain digunakan dalam krim untuk menghilangkan nyeri, luka bakar dan gatal-gatal (Tjay, 1978).

Benzokain dapat diabsorpsi melalui permukaan luka dan membran mukosa untuk meredakan nyeri yang berhubungan dengan luka bernanah, tergores, dan permukaan mukosa yang meradang. Kerjanya berlangsung hanya selama kontak dengan kulit atau permukaan mukosa. Benzokain digunakan dalam bentuk krim dan salep pada kadar 1-20%, bersifat tidak mengiritasi serta tidak toksik (Siswandono dan Soekardjo, 2000).



Gambar 4. Struktur Benzokain (Connors dkk, 1986)

Pemerian benzoakin adalah hablur kecil atau serbuk hablur, putih, tidak berbau, dan agak pahit.

Kelarutan benzokain adalah 1 gram dapat larut dalam 2500 ml air, 1 gram dalam 5 ml alkohol, 1 gram dalam 2 ml kloroform, 1 gram dalam 4 ml eter, 1 gram 30-50 ml zaitun, larut dalam asam-asam mineral encer (Connors dkk, 1986).

E. HIPOTESIS

Perbedaan basis tipe M/A dan A/M diduga berpengaruh terhadap sifat fisik yang meliputi daya melekat, daya menyebar, dan viskositas sehingga dapat berpengaruh terhadap kecepatan pelepasan benzokain dari krim.